



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 35 883 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
**A61 K 31/565**  
A 61 L 15/44

②1 Aktenzeichen: 196 35 883.3  
②2 Anmeldetag: 4. 9. 96  
④3 Offenlegungstag: 5. 3. 98

DE 196 35 883 A 1

⑦1 Anmelder:  
LTS Lohmann Therapie-Systeme GmbH, 56567  
Neuwied, DE  
  
⑦4 Vertreter:  
Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389  
Wesseling

⑦2 Erfinder:  
Antrag auf Teilnichtnennung  
Kleinsorgen, Reinhard v., Dr., 56170 Bendorf, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:  
DE 44 05 898 A1  
WO 95 18 603 A1

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑤4 Transdermales therapeutisches System mit einer Östriol enthaltenden Wirkstoffkombination
- ⑤7 Ein transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Östriol ist dadurch gekennzeichnet, daß es eine Kombination von Östriol mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen enthält.

DE 196 35 883 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 01.98 702 070/629

3/23

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein transdermales therapeutisches System mit einer Östriol enthaltenden Wirkstoffkombination.

Östrogene sind Steroidhormone, die sich von dem tetrazyklischen C<sub>18</sub>-Steroid Östran ableiten. Unter den natürlichen Östrogenen unterscheidet man Östron, Östradiol und Östriol, wobei Östron und Östriol als die physiologisch wichtigsten gelten.

Östriol ist eines der metabolischen Endprodukte des Estradiolstoffwechsels.

Es besitzt eine Reihe pharmakologischer und biologischer Besonderheiten, die es von anderen Östrogenen unterscheidet:

Es wird schon vor der Absorption fast vollständig konjugiert. Nur etwa 1–2% des eingenommenen Östriols erscheinen als freies Östriol im Kreislauf. Der Quotient aus freiem zu konjugiertem Östriol beträgt 1 : 500.

Es übt bei einer oralen Dosis von 2 mg keine proliferierende Wirkung auf das Endometrium aus, da es nur kurze Zeit an die Rezeptoren des Zellkerns gebunden bleibt. Östrogene Wirkungen werden aber nur dann ausgelöst, wenn eine östrogene Substanz eine längere Zeitspanne im Kern verbleibt. Dies ist mit Östriol nur möglich, wenn es mehrmals am Tage verabreicht wird.

Eine weitere Besonderheit des Östriols besteht darin, daß bei mehrmonatiger Östrioleinnahme die östrogene Wirkung zunimmt.

Nach vaginaler Applikation liegt der Anteil von unkonjugiertem Östriol im Serum 10 bis 20 mal höher als nach oraler Gabe, da die intestinale Metabolisierung entfällt. Bei einer Östrioldosis von 0,5 mg kann man bereits 2 Stunden nach vaginaler Applikation mit einem hohen Serumspiegel von 100–150 pg/ml rechnen. Für den gleichen Effekt benötigt man dagegen eine orale Dosis von 10 mg.

Die obigen Erfahrungen lassen den Schluß zu, daß für Östriol ein transdermales therapeutisches System (TTS) galenisch das System der Wahl darstellt. Durch das System kann sichergestellt werden, daß Östriol über einen Zeitraum von z. B. 7 Tagen kontinuierlich an den Organismus abgegeben wird.

Dem Wirkstoff Östriol wurde bisher eine unzureichende therapeutische Wirksamkeit im Rahmen der Substitutionstherapie (HRT) zugesprochen. Dies gilt in besonderem Maße für die Verwendung von Östriol zur Prävention der Osteoporose. So wird in einer offiziellen Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft Endokrinologie die Unwirksamkeit von Östriol zu Osteoporose Prophylaxe ausdrücklich hervorgehoben (vgl. Deutsches Ärzteblatt – Ärztliche Mitteilungen, 85, 1322–1325, (1988)).

Die Unwirksamkeit von Östriol am Knochen ist inzwischen als Standardwissen in die einschlägigen Lehrbücher eingegangen (Freimut A. Leidenberger, "Klinische Endokrinologie für Frauenärzte" Springer Verlag 1992, Seite 356).

Auf die Unwirksamkeit von Östriol allein für die Behandlung von Osteoporose wird ferner auch in Produktinformationen für Präparate hingewiesen, die Östriol als Wirkstoff enthalten (z. B. Jenapharm Arzneimittel: Sortiment und Preise vom 01.07.1991 S. 67).

Im Gegensatz hierzu wird in der PCT-Anmeldung WO 93/18774 die alleinige Verwendung von Östriol zur Behandlung von Osteoporose in Form eines transdermalen therapeutischen Systems dargestellt. Danach sprechen die Befunde für Östriol als das Östrogen der

Wahl für die kontinuierliche Hormon-Substitutions-Therapie und insbesondere für die Therapie klimakterischer Osteoporose. Bei kontinuierlicher Verabreichung wird nämlich einerseits Osteoporose wirksam therapiert bzw. präventiert, während andererseits die bei herkömmlichen Östrogenen beobachtete kanzerogene Wirkung entfällt und sogar eine antikanzerogene Wirkung erwartet werden kann.

Ausgehend von diesem Stand der medizinischen Wissenschaft liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein wesentlich verbessertes transdermales therapeutisches System mit einer Östriol enthaltenden Wirkstoffkombination anzugeben, die ohne Risiken und schädliche Nebenwirkungen eine besonders hohe therapeutische Wirksamkeit und Akzeptanz bei der Verwendung von Östriol für die Prävention von Osteoporose, Arteriosklerose und/oder Herzinsuffizienz im Alter entfaltet.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß transdermal appliziertes Östriol die Wirkung von transdermal applizierten Biphosphonaten,  $\beta$ -Blockern und Ca-Antagonisten unterstützt, und daß transdermal appliziertes Östriol in Kombination mit  $\beta$ -Blockern und Ca-Antagonisten bevorzugt zur Behandlung von Arteriosklerose bzw. zur Behandlung von Herzinsuffizienz im Alter einsetzbar ist. In Kombination mit Biphosphonaten eignet es sich bei transdermaler Applikation zur Behandlung von Osteoporose.

Bei weiteren Anwendungen wurde gefunden, daß in der Behandlung der Osteoporose die transdermale Applikation von Biphosphonaten in Kombination mit Östriol vorteilhafter ist als Östriol allein. Eine bevorzugte Dosierungsform ist eine solche, welche in 24 Stunden 8 bis 16 mg Östriol und 3 bis 7 mg Biphosphonat pro TTS freisetzt.

Erfindungsgemäß sind hierfür alle transdermalen therapeutischen Systeme mit einer Östriol enthaltenden Wirkstoffkombination geeignet, welche die kontinuierliche Wirkstofffreisetzung über mindestens 24 Stunden gewährleisten. Die Herstellung solcher Systeme mit den entsprechenden Einzelsubstanzen sind dem Fachmann bekannt und einschlägig beschrieben.

## Patentansprüche

1. Transdermales therapeutisches System mit dem Wirkstoff Östriol, **dadurch gekennzeichnet**, daß es eine Kombination von Östriol mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen enthält.
2. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in Kombination mit Östriol Wirkstoffe aus der Klasse der Beta-Blocker oder der Ca-Antagonisten enthält.
3. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in Kombination mit Östriol bevorzugt Amlodipin, Carvedilol, Pimobendon, Timolol, Mepindolol, Verapamil, Nifedipin oder Nimodipin enthält.
4. Transdermales therapeutisches System nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es in Kombination mit Östriol Biphosphonat enthält.
5. Verwendung einer Wirkstoffkombination in einem transdermalen therapeutischen System von Östriol mit Biphosphonat nach Anspruch 4 zur Behandlung von Osteoporose.
6. Verwendung einer Wirkstoffkombination in einem transdermalen therapeutischen System von Östriol mit Wirkstoffen aus der Klasse der Beta-Blocker oder Ca-Antagonisten nach Anspruch 2

zur Behandlung von Herzinsuffizienz im Alter.

7. Verwendung einer Wirkstoffkombination in einem transdermalen therapeutischen System von Östriol mit Wirkstoffen aus der Klasse der Beta-Blocker oder Ca-Antagonisten nach Anspruch 2 zur Behandlung von Arteriosklerose.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -